# SKIZOFRENI

## Hører du også stemmer?

START

NÆ

JA

MÅSKE KENDER DU NOGEN, DER GØR? LÆS MED HER...

## Måske er det skizofreni?

Skizofreni er en sindslidelse, der påvirker omkring 40.000 mennesker i Danmark. Årsagen til sygdommen er uklar, men det påskønnes, at flere faktorer spiller ind. Det er typisk i alderen 20-25 år, at man opdager sindslidelsen. De typiske symptomer ved skizofreni er ændringer af en række normale psykologiske funktioner, såsom tankeforstyrrelser, vrangforestillinger og hallucinationer. Disse ændringer kan påvirke hverdagen stort, og som sygdomsramt kan det i perioder være svært at skelne mellem egne forestillinger og virkelighed.

HMM, DET LYDER ALTSÅ MÆRKELIGT...

TJA, MÅSKE. LAD OS AFMYSTIFICERE DET HELE LIDT.

ÅH NEJ! DET KAN DA GODT VÆRE, AT JEG HAR SKIZOFRENI...

BARE ROLIG. SKIZOFRENI ER IKKE EN HELT UKENDT SYGDOM, OG FORSKERE ARBEJDER PÅ HØJTRYK FOR AT FORBEDRE BEHANDLINGS-MULIGHEDERNE. LAD OS STARTE MED AT GØRE DIG MERE BEVIDST OM, HVAD DER EGENTLIG SKER.

## Behandlingsmuligheder: OLANZAPIN - $C_{17}H_{20}N_4S$

Olanzapin er et upolært andengenerations antipsykotisk lægemiddel, og indtages oralt, enten som normale tabletter eller smeltetabletter. Olanzapins kogepunkt er 476°C, og stoffet kan indgå i intermolekylære vekselvirkninger som hydrogenbindinger og london-bindinger. Olanzapin har fire acceptorpladser samt én donorplads til hydrogenbindinger. Stoffet har ingen stereoisomere former, da det ikke indholder et asymmetrisk carbonatom, og der ikke er mulighed for cis-trans isomeri omkring dobbeltbindingerne og ringstrukturerne.

Her ses olanzapin og dens funktionelle grupper.

De blod-hjerne-barrieren er upolær, har olanzapin let ved at passere denne. Olanzapin er et derivat af thienobenzodiazepin ($C_{16}H_{18}N_4S$). Benzodiazepiner er GABA-agonister hvilket betyder, at de øger effekten af GABA, hvilket er en neurotransmitter som virker hæmmende på signalstofferne dopamin og serotonin. Desuden fungerer olanzapin som serotonin- og dopaminantagonister, da stoffet har en høj affinitet til disses receptorer. Derudover fungerer stoffet også som antagonist på "muscarinic", "histaminic" og "alpha adrenergic" receptorer, hvilket kan forklare nogle af olanzapins bivirkninger såsom vægtøgning, døsighed, antikolinerge symptomer og ortostatisk hypotension.

## Hvor godt virker det?

Ved fremstilling af et lægemiddel undersøger man blandt andet, om det følger Lipinski's Rule of Five, samt om lægemidlet befinder sig inden for "the Golden Triangle". Disse to undersøgelser er med til at give et overblik over hvor godt et lægemiddel staffet er.

**Lipinski's ROS**

Christopher A. Lipinski opdagede i 1997 et mønster hos lægemidler, der viste at 90% af dem, var små lipofile molekyler, der opfyldte følgende fire krav:

| Regel | Opfylder olanzapin reglen? |
|---|---|
| 1. Højst 5 hydrogenbindings-donorer | Stoffet har kun 1 hydrogenbindingsdonor ved den sekundære amin og opfylder dermed kravet. |
| 2. Højst 10 hydrogenbindings-acceptorer | Olanzapin har fire hydrogenbindingsaccepterer og opfylder dermed kravet. |
| 3. En molekylær vægt på under 500 g/mol | Ifølge MarvinSketch er Olanzapins molekylære vægt 312,44 g/mol - den opfylder dermed dette krav. |
| 4. En octan-1-ol/vand-fordelingskoefficient logP mindre end 5 | Vi har undersøgt både logD ved blodets pH, som er 7,4, samt logP i MarvinSketch, og da disse to ikke er ens, har olanzapin syre-baseegenskaber. Vi benytter derfor logD. Olanzapins logD 3,16 < 5, og olanzapin opfylder dermed kravet. |

Vi kan altså konstatere, at olanzapin opfylder Lipinski's ROS, hvilket betyder, at olanzapin gerne skulle fungere godt som lægemiddel.

**Golden Triangle plot**

Et lægemiddel skal igennem mange forhindringer fra at det bliver indtaget oralt til den endelige effekt i hjernen. Det såkaldte Golden Triangle-plot kan bruges til at måle, hvor godt lægemidler passerer biomembraner – blandt andet blod-hjerne-barrieren.

De røde lægemidler ligger inden for "the Golden Triangle", som er kendetegnet ved, at overlappet mellem permeabilitet og et metabolisk udstyr over for lægemiddelnedbrydning.

Model af norm bud på Amoxicillin ved brug af ZIC

## Hvordan virker det?

Olanzapin transporteres op til hjernen, primært af transportproteinet albumin, hvor stoffet dernæst passerer blod-hjerne-barrieren. Efter denne passage vil lægemidlet binde sig til sine targetproteiner, blandt andet dopaminreceptoren D2. Når olanzapin binder sig til D2 blokerer den receptoren og nedsænker dermed dopaminaktiviteten, hvilket modvirker symptomerne på skizofreni.

Det vides endnu ikke, hvordan olanzapin binder sig til D2. Derfor er vores model blot et bud på, hvordan olanzapin kan binde sig til D2, ud fra en sammenligning med, hvordan det antipsykotiske lægemiddel risperidon binder sig til dette[3].

D2 er som nævnt et targetprotein, der er opbygget af peptidstrenge. D2's kvaternære struktur afspejler dens strukturelle opbygning, der består af α-helixstrukturer.

Dette har vi gjort ved at tage udgangspunkt i de stærkeste bindinger, der dannes med aminosyrerne såsom hydrogenbindingen til asparginsyre (D114), samt den π-stacking, der dannes med tryptofan (W386). Vi har sammenlignet de to stoffer, hvor vi så, at nogle af de cykliske strukturer gik igen i de to stoffer. Herfra har vi forsøgt at placere de resterende london-bindinger.

Model af risperidon

## Hvad er der galt?

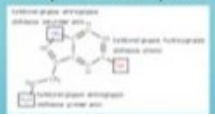
***Skizofreni menes at have flere signalstoffer i ubalance, primært de polære stoffer dopamin og serotonin, som medvirker at vi føler os lykkelige og velbesøge. Forskere er stadig i tvivl om årsagerne til skizofreni.***

**DOPAMIN - $C_8H_{11}NO_2$**

Skizofreni skyldes blandt andet en overproduktion af dopamin i frontalpandelappen eller overfølsomhed over for dopamin i denne. Dette fører til vanskeligheder med koncentration, tankeprocesser, virkelighedsorientering, følelser og opførsel.

**SEROTONIN - $C_{10}H_{12}N_2O$**

Serotonin fungerer som en lokal transmitter ved synapsespalterne, og stoffet dannes ud fra aminosyren tryptophan. En nedsat mængde serotonin i hjernen kan føre til depression.



## Hvad med fremtiden?

Selvom man har flere formodninger om, hvorfor skizofreni forekommer, forskes der fortsat i sygdommen og i eventuelle nye behandlingsmetoder.
Behandlingen har i længere tid taget udgangspunkt i blokeringen af dopamin receptorer, hvilket den stadig gør i dag. Nogle forskere er begyndt at teste for andre alternativer, der modsat de antipsykotiske lægemidler ikke er antagonister til dopamin receptorer. Dermed ønsker man at undgå de bivirkninger, såsom hyperprolactinæmi og akatisi, som D2 kan medføre.

**SEP-363856**

Et af de stoffer der lige nu testes for, som er gennemgået fase 2 i de kliniske forsøg, er SEP-363856. Stoffet fungerer som agonist til receptor-1 (TAAR1) og serotonin (5-HT) 1A receptorer. Sunovion Pharmaceuticals Inc. og PsychoGenics Inc. som står bag det kliniske forsøg har opnået positive resultater.
Både forhøjede og formindskede mængder af serotonin kan altså medvirke til at udvikle skizofreni, og det er derfor interessant at undersøge serotonins betydning nærmere.

## Føler du dig bedre klædt på til hvis sygdommen rammer?

NEJ...

JA!

LIGE MEGET HVAD ER VI SIKRE PÅ, AT DU VIL FÅ NOGET UD AF AT LÆSE MERE OM SKIZOFRENI I FØLGENDE KILDER:


*https://www.rcsb.org/3d-view/5CGM

Marvin(Batch Inspector 19.6 , calculation modules developed by ChemAxon, http://www.chemaxon.com/products/marvin/marvinsuite/), 2019]

https://www.schizophrenia.dk.co/what-are-the-facts-about-schizophrenia/what-is-schizophrenia/causes/

https://www.psykiatri-fonden.dk/sitter/diagnoser/skizofreni-og-andre-psykoser/skizofreni.aspx

https://pro.medicin.dk/Sygdomsoversigt/Sygdom/518615

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311085#section=Top

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Olanzapine#section=Pharmacological#section=Metabolism-Information

https://www.psychcongress.com/news/new-psychotropic-drug-schizophrenia-promising-early-testing

https://www.sciencedirect.com/what-is-serotonin-425327

https://www.healthline.com/health/serotonin-and-melatonin


SLUT


Af: Dina Elbjørn Dyrlø
Viola Tolfsø Nyholm
Zoe Schønk Herlø

2.z Rysensteen Gymnasium 201